

Le dosage de l'histamine plasmatique lors de réactions anaphylactoïdes chez le sujet anesthésié

Influence des méthodes de prélèvement
et de la préparation du plasma sur l'histaminémie mesurée

Plasma histamine assay for anaphylactoid reactions
in the anaesthetized subject :

Effects of blood collection and plasma preparation on the measured histamine

W. LORENZ, E. NEUGEBAUER, A. SCHMAL

Department of Theoretical Surgery, Centre of Operative Medicine I, University of Marburg/Lahn, Robert-Koch-Strasse 8, D-3550 Marburg/Lahn. R.F.A.

RÉSUMÉ : Le dosage de l'histamine plasmatique chez l'homme permet de faire un diagnostic d'histaminolibération, d'élucider le mécanisme des réactions adverses aux médicaments, et d'identifier des situations cliniques en anesthésie et en chirurgie où un niveau pathologique d'histamine peut être atteint. Les titres normaux et pathologiques d'histamine plasmatique varient énormément dans la littérature. D'après plusieurs études, notamment une de 300 malades à Heidelberg (R.F.A.), une concentration d'histamine plasmatique supérieure à $1,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ peut être considérée comme pathologique chez l'homme (valeurs normales : 0 à $1,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$). Les problèmes posés par le prélèvement du sang et la préparation du plasma sont présentés en détail. Toute critique de la méthode décrite doit tenir compte de notre expérience de 15 ans, de sa fiabilité dans des situations cliniques, de sa praticabilité, de son coût relativement peu élevé, ainsi que de la possibilité de travailler sans isotope radio-actif.

ABSTRACT : Plasma histamine assay in man is indicated for the diagnosis of histamine release, as well as the elucidation of the mechanisms of adverse drug reactions, and the identification of clinical situations in anaesthesia and surgery where a pathological plasma histamine level may occur. Normal and pathological plasma histamine levels vary considerably in the literature. Data from various studies, especially one involving 300 patients in Heidelberg (G.F.R.), allow us to define the normal range for human plasma histamine as 0-1.0 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Values greater than $1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ have to be considered as pathological. The problems related to blood collection and plasma preparation are considered here. Any judgement concerning the method described in the text must take into consideration our long experience of 15 years with it, its reliability in clinical conditions, its practicability, its relatively low cost, and finally, the absence of radioisotopes.

INDICATIONS DES DOSAGES D'HISTAMINE PLASMATIQUE EN ANESTHÉSIE ET CHIRURGIE

Depuis les premiers rapports d'histaminolibération par les médicaments anesthésiques (5, 12), plusieurs subs-

tances ont été incriminées dans des réactions anaphylactoïdes, libérant l'histamine à un niveau pathologique (Tableau I). Le nombre de ces réactions ayant beaucoup augmenté (5 à 8), des méthodes pour les identifier étaient devenues très rapidement nécessaires.

Travail financé par une bourse de « Deutsche Forschungsgemeinschaft » (Lo 199/13-6), reçu le 4 juin 1982 et accepté par le Comité scientifique le 9 septembre 1982.

Tirés à part : Pr. Dr. W. Lorenz, adresse ci-dessus.

Les réactions anaphylactoïdes classiques sont bien reconnues par l'hypotension, le bronchospasme, et les phénomènes cutanés associés. Mais ces manifestations ne représentent qu'une partie des réactions possibles. Habituellement, l'histaminolibération se caractérise par des signes cliniques tels qu'une tachycardie, une *tension légèrement élevée*, des *zones d'érythème et d'urticaire*, des symptômes respiratoires tels qu'une toux, une sensation de « boule dans la gorge », le nez bouché, l'éternuement et par une concentration d'histamine plasmatique pathologique ($>1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) (22). Ces signes cliniques peuvent ne pas être vus lors de l'anesthésie — les réactions cutanées étant cachées par

les champs opératoires —, ils peuvent ne pas être associés à une réaction anaphylactoïde (tachycardie, hypertension artérielle), et peuvent même ne pas se manifester pendant l'anesthésie. Donc, à cause de la perte de connaissance du malade, les manifestations d'histaminolibération peuvent passer inaperçues. Mais, la réaction d'importance moyenne n'est pas négligeable car elle peut indiquer des éventuels effets plus sévères lors d'une autre exposition au médicament. Elle peut être aussi associée à des processus pathologiques tels qu'une agrégation plaquettaire ou des coagulopathies qui n'ont pas été encore étudiées dans la phase post-opératoire (22).

TABLEAU I

Produits utilisés en anesthésie et en chirurgie, chez lesquels une histaminolibération ou une élévation du taux d'histamine plasmatique pouvant atteindre des taux pathologiques ($>1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) a pu être démontrée.

Substances	Nombre de sujets	Dose (mg . kg ⁻¹ i.v.)	Résul- tats	Substances	Nombre de sujets	Dose (mg . kg ⁻¹ i.v.)	Résul- tats
<i>Anesthésiques et hypnotiques</i>				<i>Anti-histaminiques</i>			
Propanidide : volontaires	56	5-7	+	Diméthylpyrindène	7	0,1	—
patients	2	7	+	Prométhazine	10	0,4	—
Alfatésine : volontaires	8	0,075	+	Chlorphéniramine	7	0,3	+
patients	18	0,07	+	Cimétidine	12	5,10	+
Etomidate	43	0,2	—	Ranitidine	5	1,0	+
Thiopental	15	5	+	<i>Substituts du plasma</i>			
Methohexitone	10	2,5	+	Haemacel** : volontaires	80	6 ml . kg	+
Diazépam	10	0,15	—	patients	600	6 ml . kg	+
Flunitrazépam	10	0,2	+	Haemacel*** : patients	150	6 ml . kg	—
Lormétazépam	10	1,0	+	Oxypolygélatine : volontaires	10	6 ml . kg	+
<i>Myorelaxants</i>				patient	1	± 20 ml	+
Suxamethonium : volontaires	8	0,7	+	Dextran 60 (Macrodex) :			
patient	1	0,7	+	volontaires	35	6 ml . kg	+
Alloférine	8	0,15	+	patients	2	± 20 ml	—
Pancuronium	8	0,1	+	Dextran 70 (Fisons)	10	6 ml . kg	+
<i>Associations</i>				Dextran 75 (Salvia)	5	6 ml . kg	+
Etomidate-pancuronium	8	0,2, 0,1	(+)	Dextran 40 (Salvia)	5	6 ml . kg	+
Etomidate-lormétazépam	10	1,5, 1,0	+	Hydroxy-éthylamidon (400-0,7)	20	6 ml . kg	+
<i>Prémédication</i>				Albumine humaine : patient	1	3 ml . kg	+
Sérum salé	48	0,1-0,2*	+	<i>Inhibiteurs enzymatiques</i>			
Atropine	36	0,01	+	Aprotinine : volontaires	10	6 000 U . kg	—
Méthylprednisolone	7	15	+	patient	1	3 000 U . kg	+

Toutes les évaluations ont été pratiquées par la méthode fluorométrique-fluoroenzymatique de Lorenz et coll. (13). Si aucune précision n'est apportée, ce travail a été fait sur des volontaires. Tout ce travail (sauf l'expérimentation concernant la ranitidine) a été fait par A. Doenicke et W. Lorenz à Munich au cours des années 1968-1981. La ranitidine a été étudiée par J. Parkin (Middlesex, Londres) et W. Lorenz (Marburg). Les essais pratiqués chez des malades ou les études de cas isolés ont été faits avec la collaboration de B. Schöning (Heidelberg), A. Thornton et J. Watkins (Sheffield), H.

Lennartz, M. Thermann (Marburg), R. Dudziak (Francfort), A. Doenicke (Munich) et W. Lorenz (Marburg).

* Le sérum salé est donné en ml . kg⁻¹.

** Haemacel® : type d'origine : dénommé Haemacel « classique » (Lorenz et coll. 21).

*** Haemacel®, fabriqué depuis 1979, dénommé Haemacel « purifié » (Lorenz et coll. 21) : ne déclenche que des symptômes cliniques mais pas d'augmentation du taux d'histamine supérieur à $1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Pour cette raison, on peut proposer trois indications pour le dosage de l'histamine plasmatique chez l'homme (volontaires et malades) :

— Pour le diagnostic d'incidents anaphylactoïdes et de manifestations d'histaminolibération. Dans les réactions légères, le prélèvement est possible jusqu'à 30 minutes après la réaction; dans les cas graves, jusqu'à deux heures après l'accident, ceci correspondant à la pharmacocinétique de l'histamine.

— Pour élucider le mécanisme par lequel un médicament donne une réaction anaphylactoïde. Ceci permet de rationaliser la prémédication.

— Pour identifier des situations en anesthésie et en chirurgie qui provoquent une élévation pathologique du niveau d'histamine (manœuvres chirurgicales, transfusion sanguine, associations médicamenteuses, ...) (26).

TAUX PLASMATIQUES NORMAUX ET PATHOLOGIQUES DE L'HISTAMINE

Les taux plasmatiques normaux et pathologiques d'histamine varient grandement dans la littérature. Le *tableau II* montre seulement les études considérées comme étant les plus typiques et les plus fiables; la limite supérieure de la normale définie par ces études est de 0,6 à 9 ng . ml⁻¹. Mais, depuis 1974, notre groupe a publié de façon itérative des concentrations d'histamine plasmatique en moyenne inférieures à 0,5 ng . ml⁻¹ et dans la fourchette de 0 à 1 ng . ml⁻¹. Les groupes travaillant avec la méthode enzymatique isotopique *et* incluant une étape d'identification de l'histamine, telle que la chromatographie à couche mince, ont maintenant obtenu les mêmes chiffres qu'avec notre méthode fluorométrique qui associe une étape d'identification de l'histamine par incubation avec de l'histamine méthyl-transférase purifiée (1, 23, 25). Pour définir la fourchette normale des taux d'histamine plasmatique chez l'homme, et notamment des malades, un grand nombre de sujets est nécessaire pour satisfaire aux besoins de la chimie clinique. Ceci a été fait pour la première fois dans une étude à Heidelberg où 300 malades des deux sexes et de cinq groupes d'âges ont été étudiés. Les résultats de cette étude (*fig. 1*) et d'autres considérations (22) nous permettent de définir la fourchette normale des taux d'histamine plasmatique comme étant 0-1 ng . ml⁻¹. Un taux supérieur à 1 ng . ml⁻¹ doit être considéré comme étant pathologique (22).

PROBLÈMES POSÉS PAR LE PRÉLÈVEMENT ET AFFECTANT LE TAUX D'HISTAMINE PLASMATIQUE

Depuis 1972 ont été souvent soulignés les problèmes de prélèvements permettant d'obtenir des taux fiables et

TABLEAU II

Taux d'histamine plasmatique (normaux) chez l'homme, mesurés par différentes méthodes.

Auteurs	Méthode	n	(ng base . ml ⁻¹) \bar{x}	étendue
Naah, Brand, 1961	Flu, IE	12	2,5	1-9
Graham et coll.,	Flu, IE+E	43	0,6	0,1-1,4
Lorenz et coll., 1972	Flu, IE+E	54	0,7	0,1-1,4
Lorenz et coll., 1974	Flu, IE+E	22	0,45*	0-1,3
Stevenson et coll., 1976	Iso, D	8	1,3	0-2,5
Lorenz, Doenicke, 1978	Flu, IE+E	40	0,3*	0-0,9*
Shaff, Beaven, 1979	Iso, D	19	0,6	0-1,5
Bruce et coll., 1979	Iso, S	25	0,6	0-1,4
Brown et coll., 1980	Iso, S, TLC	17	0,4*	0,1-0,6*
Lorenz et coll., 1981	Flu, IE+E, M	48	0,25*	0,1-0,9*
Schöning, Lorenz, 1981	Flu, IE+E	299	0,35*	0-0,9*

Les références du tableau correspondent aux numéros 13, 24, 27 dans la littérature.

* Valeurs considérées comme fiables dans l'état actuel des connaissances.

IE : Chromatographie échangeuse d'ions.

E : Extraction.

D : Isotopique double.

S : Isotopique simple.

TCL : Chromatographie en couche mince.

M : Modifié.

\bar{x} : Moyenne.

corrects d'histamine plasmatique chez l'homme (13, 16, 18, 19, 20) et l'animal de laboratoire (9, 15). Nos résultats ont été confirmés par le groupe de Hammett (2) et de Göteborg (8). Ainsi, il est actuellement difficile de comprendre pourquoi certains auteurs,

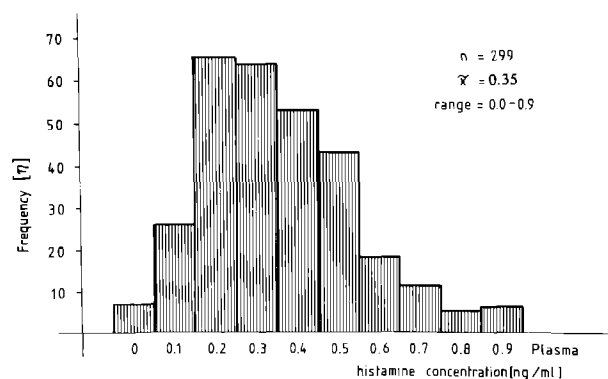


FIG. 1. — Concentrations d'histamine plasmatique chez 300 patients de chirurgie orthopédique (Heidelberg). Seul un prélèvement a été perdu au cours de la préparation. Le groupe de patients comprend les deux sexes, répartis en cinq classes d'âges (20 à >60 ans). Le groupe a été construit par répartition au hasard, de telle façon que chaque classe d'âge soit composée exactement de 30 malades en 1979-80. Pour d'autres conditions voir (20).

surtout américains (20, 30), négligent cet aspect très important de la question. Leur influence puissante dans le monde scientifique introduit un élément de confusion considérable dans les problèmes posés par l'éventail des concentrations plasmatiques normales d'une part, et pathologiques d'autre part.

En 1975, une liste des différentes possibilités d'erreurs pouvant survenir au cours de la manipulation des prélèvements, a été établie (*Tableau III*). Ces erreurs peuvent influencer la fiabilité des déterminations des concentrations d'histamine plasmatique. Cette liste a été complétée en y adjoignant le résultat des études portant sur les contaminants de la verrerie (plastifiants (18), solvants, produits utilisés en anesthésie (20). Les recommandations que nous avons colligées actuellement, concernant le mode de prélèvement et la préparation du plasma, seront abordées plus loin en détail. Notre technique standard de prélèvement et de préparation du plasma a été appliquée jusqu'en 1974, en utilisant séparément des seringues de poly-éthylène de 20 ml¹, des tubes de poly-éthylène et de l'héparine hautement purifiée, diluée dans du sérum physiologique (13). Or, depuis, des seringues spéciales de 20 ml² et, depuis 1980, de 10 ml, sont apparues sur le marché. Ces seringues contiennent des petites billes de poly-éthylène enrobées d'héparinate d'ammonium ou de lithium (seringues à 150 U.I.). Ces seringues sont conditionnées de

telle façon que leurs propriétés physiques et leur forme permettent de les utiliser comme tubes de centrifugation; à l'aide de ces seringues, dans lesquelles les leucocytes et les plaquettes sont rapidement accolées aux billes, la préparation du plasma a été considérablement accélérée et simplifiée sans perte significative d'histamine (ceci a été mis en évidence en ajoutant de l'histamine au sang complet (15)).

Habituellement le sang était prélevé au niveau de l'avant-bras gauche à l'aide d'un cathéter en poly-éthylène³ jusqu'en 1976. A partir de cette date, ces *Braunüle* ont été remplacées par des cathéters en fluoroéthylène-propylène⁴. Afin de réduire les risques sur les contaminants de la verrerie (plastifiants) (18), les autres sortes de cathéters ont toujours été exclues. C'est cette raison qui, en priorité, nous fait jeter les premiers 5 ml de sang obtenus sur une veine congestive. Ensuite, 20 ml ou, depuis 1980, 10 ml de sang, sont aspirés lentement et avec un soin extrême, afin d'éviter la formation de bulles et de tourbillons. Après avoir mélangé en douceur le prélèvement dans la seringue, celui-ci est refroidi immédiatement dans un bain d'eau glacée préparé spécialement (*fig. 2*). Ceci doit être fait dans les 30 premières minutes. Ce temps correspond à la période au cours de laquelle la concentration histaminique du plasma ne change pas.

Le prélèvement est ensuite placé dans une centrifugeuse réfrigérée⁵ à 2 °C et à 1 000 g pendant 15 minutes. A l'aide d'une pipette d'aspiration calibrée et d'une poire *Peleus*⁶ ou d'une pipette Eppendorf calibrée à 1 ml, 6,0 ml ou 4,0 ml de plasma sont prélevés. Cette technique plutôt sophistiquée est nécessaire car l'extrémité de la pipette ne doit jamais atteindre en profondeur les deux cm de plasma situés au-dessus de la masse dans laquelle sont pris les leucocytes et les plaquettes. L'étalement sur lame de cette zone a montré la présence d'éléments figurés restés en suspension malgré la centrifugation. Le prélèvement de plasma est ensuite immédiatement mélangé avec 2 ml d'HClO₄ 2 M dans un tube de verre de 13 ml. Après quoi il est stocké dans un congélateur à -20 °C pendant des semaines ou des mois jusqu'à la détermination des taux d'histamine au laboratoire. Il a été démontré par des prélèvements et des examens témoins que les concentrations d'histamine plasmatique restent constants pendant au moins 18 mois en respectant ces conditions.

Le prélèvement de sang et la préparation du plasma ont été rigoureusement standardisés pour les cliniciens participant à nos recherches. Ceux qui prélevaient le sang étaient donc informés et *entraînés*, en accord avec le protocole décrit, avant de commencer la récolte de sang au cours de tous les essais cliniques. C'est toujours

¹ Injekt 20, *Braun-Melsungen*.

² Monovettes, *Sarstedt, Nümbrecht-Rommelsdorf*.

TABLEAU III

Possibilité d'erreurs au cours de la manipulation des prélèvements pouvant influencer la fiabilité de la détermination de la concentration d'histamine plasmatique.

- 1) Moments inappropriés du prélèvement :
 - moins de 10 minutes après désinfection à l'alcool;
 - moins de 30 minutes après une anesthésie ou une intervention de petite chirurgie;
 - moins de six heures après un repas;
 - moins de 30 minutes après un travail manuel ou d'autres stress...
- 2) Refroidissement du prélèvement inapproprié.
- 3) Mauvaises préparations du prélèvement :
 - héparine contaminée par de l'histamine;
 - seringues ou verrerie contaminées par de l'histamine ou des substances réactives O.P.T.;
 - hémolyse (pas régulièrement !);
 - plasma contaminé par des leucocytes ou des plaquettes;
 - retard dans la préparation du plasma jusqu'au moment de la précipitation des protéines par l'acide perchlorhydrique.

Tableau selon Lorenz (23).

O.P.T. : orthophthaldéhyde.

³ Braunüle, *Braun-Melsungen*.

⁴ Abbocath T, *Abbot, Ingelheim*.

⁵ Minifuge, *Christ, Osterode*.

⁶ Brand, *Wertheim*.

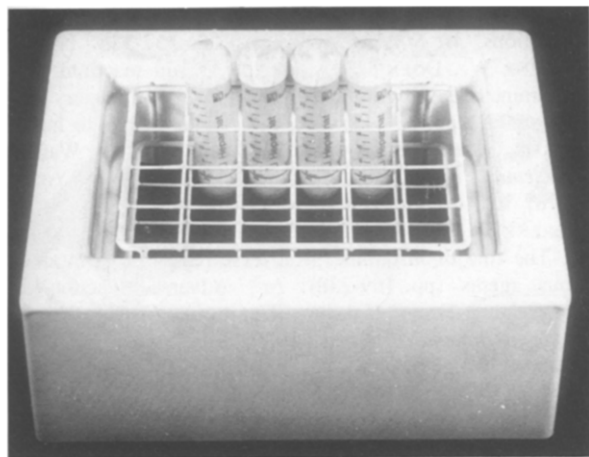


FIG. 2. — Photographie d'un appareil pour la préparation du plasma humain. Boîte isotherme en P.V.C. (volume intérieur : $215 \times 145 \times 80$ mm) comportant un porte-tubes adapté au volume intérieur de la boîte et aux seringues de Sarstedt. (Dimensions des cellules : hauteur : 70 mm, 28 mm de côté; le plancher est formé d'un grillage soudé dont les dimensions sont de $8 \times 8 \times 1$ mm).

le même équipement qui leur a été fourni en vue du prélèvement et de la préparation du plasma, à savoir : une boîte isotherme en polypropylène pour le transport du plasma à -20°C ($360 \times 220 \times 250$ mm) comprenant un bain réfrigérant P.V.C. (fig. 2), un porte-tubes, des seringues Sarstedt (fig. 2), une poire Pelcus, des pipettes d'aspiration calibrées, des tubes à centrifugation, 250 ml d'acide perchlorhydrique HClO_4 2 M dans un flacon de verre brun, une pipette automatique de 1 ml (pipette Eppendorf) avec les embouts correspondants, un crayon pour marquer les tubes, ainsi que le mode d'emploi de la préparation du plasma. Ce n'est que par l'intermédiaire de cette standardisation qu'il a été possible d'obtenir des valeurs d'histamine exactes et fiables provenant d'environ 20 centres dispersés à travers l'Europe.

ÉVALUATION DE L'HISTAMINE PLASMATIQUE PAR LA MÉTHODE FLUOROMÉTRIQUE-FLUOROENZYMATIQUE

La technique de l'évaluation fluorométrique-fluoroenzymatique du taux d'histamine plasmatique a été constamment améliorée au cours des 15 dernières années, particulièrement pour ce qui concerne son application pratique (13, 17, 18, 19). Il est toujours recommandé de se reporter à l'article publié en 1972 (13) dont le contenu ne sera pas répété dans cette publication.

Cependant, afin de mieux illustrer ce qui vient d'être dit, des photographies de l'équipement permettant une

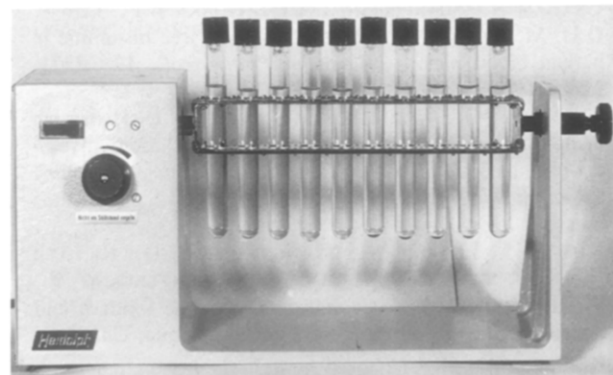
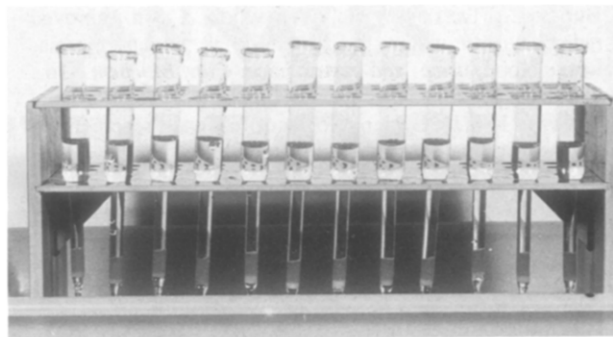


FIG. 3. — Photographies de l'appareil pour la détermination du taux d'histamine plasmatique par la méthode fluorométrique-fluoroenzymatique. Un porte-tubes spécial en P.V.C. (a) a été construit pour les colonnes échangeuses d'ions décrites en (3) (4×12). L'histamine est éluée depuis les colonnes directement dans les tubes de Corning (Sovirel®). Ceux-ci contiennent 2,5 ml de NaOH 5 M, 1,5 g de NaCl solide et 10 ml de n -butanol permettant la première phase d'extraction. Après agitation dans l'appareil de Heidolph, il n'est plus nécessaire de centrifuger afin de séparer les phases organiques et anorganiques.

chromatographie par échange d'ions et l'extraction du solvant (fig. 3), sont incluses dans cette communication. Les deux parties de la méthode sont standardisées et simplifiées de telle façon, à l'heure actuelle, qu'un seul technicien puisse analyser 48 prélèvements par jour. La longue expérience, la fiabilité de ce test dans les conditions cliniques, la praticabilité, le coût relativement peu important et finalement la possibilité de travailler sans isotopes radio-actifs, doivent être pris en considération lorsqu'il faut juger cette technique et les autres méthodes de mesure du taux d'histamine plasmatique chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. BROWN M.J., IND P.W., BARNES P.J., JENNER D.A., DOLLERY C.T. A sensitive and specific radiometric method for the measurement of plasma histamine in normal individuals. *Anal. Biochem.*, **109** : 142-146, 1980.
2. BROWN M.J., IND P.W., JENNER D.A. Platelet histamine. *N. Engl. J. Med.*, **303** : 756, 1980.

3. BRUCE C., TAYLOR W.H., WESTWOOD A. An improved radioenzymatic assay for histamine in human plasma, whole blood, urine, and gastric juice. *Clin. Biochem.*, **16** : 259-264, 1979.
4. CLARKE R.S.J. Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in the united kingdom. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1982 (sous presse).
5. DOENICKE A., LORENZ W. Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktionen bei Narkosen. Biochemische und klinische Aspekte. *Anaesthesist*, **19** : 413-417, 1970.
6. FISHER M. McD. The epidemiology of anaesthetic anaphylactoid reactions in Australasia. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1982 (sous presse).
7. GRAHAM H., SCARPELLINI I.A.D., HUBKA B.P., LOWRY O.H. Measurement and normal range of free histamine in human blood plasma. *Biochem. Pharmacol.*, **17** : 2271-2280, 1968.
8. GRANERUS G., WEINFELD A., WESTIN J. Histamine symptoms and histamine metabolism in chronic myelocytic leukaemia. *Meeting of the European Histamine Research Society*, Bled/Jugoslavia, May 9-12, 1982 (sous presse).
9. KUSCHE J., LORENZ W., STAHLKNECHT C.D., RICHTER H., HESTERBERG R., SCHMAL A., HINTERLANG E., WEBER D., OHMANN C. Intestinal diamine oxidase and histamine release in rabbit mesenteric ischemia. *Gastroenterology*, **80** : 980-987, 1981.
10. LANGREHR D., NEWTON D., AGOSTON S. Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in Germany and the Netherlands. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1982 (sous presse).
11. LAXENAIRE M.C., MONERET-VAUTRIN D.A., BOILEAU S., MOELLER R. Adverse reactions to intravenous agents in anaesthesia in France. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1982 (sous presse).
12. LORENZ W., DOENICKE A., HALBACH S., KRUMEY S., WERLE E. Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid (Epontol®). *Klin. Wochenschr.*, **47** : 154-157, 1969.
13. LORENZ W., REIMANN H.J., BARTH H., KUSCHE J., MEYER R., DOENICKE A., HUTZEL M. A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **353** : 911-920, 1972.
14. LORENZ W., SEIDEL W., DOENICKE A., TAUBER R., REIMANN H.J., UHLIG R., MANN G., DORMANN P., SCHMAL A., HÄFNER G., HAMELMANN H. Elevated plasma histamine concentrations in surgery : Causes and clinical significance. *Klin. Wochenschr.*, **52** : 419-425, 1974.
15. LORENZ W., THERMANN M., MESSMER K., SCHMAL A., DORMANN P., KUSCHE J., BARTH H., TAUBER R., HUTZEL M., MANN G., UHLIG R. Evaluation of histamine elimination curves in plasma and whole blood of several circulatory regions : A method for studying kinetics of histamine release in the whole animal. *Agents Actions*, **4** : 336-356, 1974.
16. LORENZ W. Histamine release in man. *Agents Actions*, **5** : 402-416, 1975.
17. LORENZ W., DOENICKE A., MESSMER K., REIMANN H.J., THERMANN M., LAHN W., BER J., SCHMAL A., DORMANN P., REGENFUSS P., HAMELMANN H. Histamine release in human subjects by modified gelatin (Haemaccel®) and dextran : An explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions ? *Br. J. Anaesth.*, **48** : 151-165, 1976.
18. LORENZ W., DOENICKE A. Histamine release in clinical conditions. *Mt Sinai J. Med. NY*, **45** : 357-386, 1978.
19. LORENZ W., DOENICKE A. Anaphylactoid reactions and histamine release by intravenous drugs used in surgery and anaesthesia (pp. 83-112). In : *Adverse Response to Intravenous Drugs* (Eds. J Watkins and A.M. Ward), Academic Press London, Grune & Stratton New York, 1978.
20. LORENZ W., DOENICKE A., SCHÖNING B., NEUGEBAUER E. The role of histamine in adverse reactions to intravenous agents (pp. 169-238). In : *Adverse Reaction of Anaesthetic Drugs* (Ed. A. Thornton), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980.
21. LORENZ W., DOENICKE A., SCHÖNING B., KARGES H., SCHMAL A. Incidence and mechanisms of adverse reactions to polypeptides in man and dog (pp. 207-234). In : *Developments in Biological Standardization Vol. 48, Symposium on Standardization of Albumin, Plasma Substitutes and Plasmapheresis* (Ed. W. Hennessen), S. Karger Basel, 1981.
22. LORENZ W., SCHÖNING B., OHMANN Ch., GROTE B., NEUGEBAUER E. Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1982 (sous presse).
23. MOSS J., ROSOW C.E., SAVARESE J.J., PHILBIN D.M., KNIFFEN K.J. Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology*, **55** : 19-25, 1981.
24. NOAH J.W., BRAND A. A fluorometric method to determine levels of histamine in human plasma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **32** : 236-240, 1961.
25. PARKIN J.V., LORENZ W., BARTH H., ROHDE H., OHMANN C., THON K., WEBER D., CROMBACH M. Assay and identification of histamine in human gastric aspirate by a fluoroenzymatic technique. Its application in patients with chronic duodenal ulcer. *Agents Actions*, **12** : 17-25, 1982.
26. RÖHER H.D., LORENZ W., LENNARTZ H., KUSCHE J., DIETZ W., GERDES B., PARKIN J.V. Plasma histamine levels in patients in the course of several standard operations : Influence of anaesthesia, surgical trauma and blood transfusion. *Klin Wochenschr.*, **60** : 1982 (sous presse).
27. SCHÖNING B., LORENZ W. Prevention of allergoid (cutaneous anaphylactoid) reactions to polygeline (Haemaccel®) in orthopaedic patients by premedication with H₁- and H₂ receptor antagonists (pp. 241-249). In : *Developments in Biological Standardization Vol. 48, Symposium on Standardization of Albumin, Plasma Substitutes and Plasmapheresis* (Ed. W. Hennessen), S. Karger, Basel, 1981.
28. SHAFF R.E., BEAVEN M.A. Increased sensitivity of the enzymatic isotopic assay of histamine : measurement of histamine in plasma and serum. *Ann Biomed. Eng.*, **94** : 425-430, 1979.
29. SOTER N.A., WASSERMAN St. I., AUSTEN F., MCFADDEN E.R. Release of mast-cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. *N. Engl. J. Med.*, **302** : 604-608, 1980.
30. STEVENSON D.D., ARROYAVE C.M., BHAT K.N., TAN E.M. Oral aspirin challenges in asthmatic patients : A study of plasma histamine. *Clin. Allergy*, **6** : 493-505, 1976.